

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-206093

(43)Date of publication of application : 12.08.1997

(51)Int.Cl.

C12P 41/00

(21)Application number : 08-047948

(71)Applicant : CHISSO CORP

(22)Date of filing : 08.02.1996

(72)Inventor : OGASAWARA KUNIRO

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE DICYCLOPENTADIENE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an optically active dicyclopentadiene derivative useful as an intermediate for various physiologically active substances by subjecting (\pm)-3,5-dihydroxy-4,5-dihydrodicyclopentadiene to transesterification with a fatty acid vinyl ester under specified conditions.



SOLUTION: This new compound, an optically active 3,5-dihydroxy-4,5-dihydrodicyclopentadiene derivative of formula II (R is H or a 1-20C acyl), is obtained by subjecting (\pm)-3,5-dihydroxy-4,5-



dihydrodicyclopentadiene of formula I with a fatty acid

vinyl ester in the presence of a base using a lipase. If (-)-

3-oxodicyclopentadiene obtainable from this new

compound in a short process is used as starting

material, (+)-equilenin or (+)-estrone, a kind of estrogen steroid hormone hopeful as an oral contraceptive pill, can be synthesized easily.

II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

24.10.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3726332

[Date of registration] 07.10.2005

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-206093

(43) 公開日 平成9年(1997)8月12日

(51) Int.Cl.⁵

C 1 2 P 41/00

識別記号

庁内整理番号

F I

C 1 2 P 41/00

技術表示箇所

C

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平8-47948

(22) 出願日

平成8年(1996)2月8日

(71) 出願人 000002071

チッソ株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目6番32号

(72) 発明者 小笠原 國郎

宮城県仙台市青葉区旭ヶ丘2丁目37-32

(74) 代理人 弁理士 野中 克彦

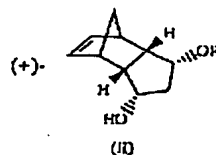
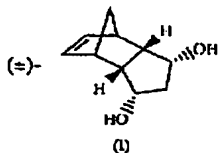
(54) 【発明の名称】 光学活性ジシクロペンタジエン誘導体の製造法

(57) 【要約】

【課題】 光学活性3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体の製造法を提供する。

【解決手段】 ラセミ体の3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン (I) を、塩基の存在下、リパーゼを用いた脂肪酸ビニルとのエステル交換反応に付し、光学活性3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体 (II) を製造する。

【化1】



(式中、Rは水素、または炭素数1~20のアシル基を表す。)

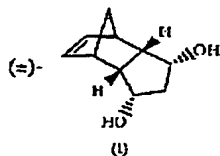
【効果】 種々の生理活性物質の合成中間体として有用な光学活性3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンが効率的に製造できる。

【化2】

【特許請求の範囲】

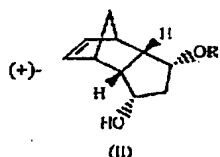
【請求項1】 式(I)

【化1】



で表される(±)-3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエンを、塩基の存在下、リパーゼを用いた脂肪酸ビニルとのエステル交換反応に付すことを特徴とする、式(II)

【化2】



(式中、Rは水素、または炭素数1~20のアシル基を表す。)で表される光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体を得る製造法。

【請求項2】 リパーゼがシュウドモナス属由来のものである請求項1に記載の製造法。

【請求項3】 リパーゼがトヨチーム・LIP(東洋紡製)である請求項1に記載の製造法。

【請求項4】 塩基がトリエチルアミンである請求項1に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、種々の生理活性物質の合成中間体として有用な光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体の新規製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明に係る光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体は、種々の生理活性物質の合成中間体として広範囲に利用できる有用な化合物である。例えば、本化合物から短工程で得られる(-)-3-オキソジシクロペンタジエンを出発物質とすれば、経口避妊薬として有望なエストロゲンステロイドホルモンの一種である(+)-エキレニン(J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 1544)や(+)-エストロン(Tetrahedron Lett., 1992, 33, 1909)を容易に合成できる。また、麻酔・鎮痛作用を示すモルフィン系アルカロイドである(-)-アファノルフィン(J. Chem. Soc., Chem. Co

mmun., 1990, 290)や、中枢神経興奮作用を有する(-)-フィソベニン(J. Org. Chem., 1991, 56, 5982)も(-)-3-オキソジシクロペンタジエンから効率よく合成することができる。

【0003】

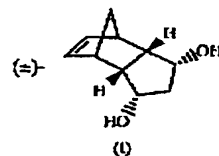
【発明が解決しようとする課題】本発明に係る化合物の有用性に鑑み、本発明者らは、光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体を効率的に製造する方法を見出すべく鋭意検討した結果、(±)-3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエンを、塩基の存在下、リパーゼを用いた脂肪酸ビニルとのエステル交換反応に付すことにより、光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体を効率的に得る製造法を見出し本発明に至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記(1)ないし(4)の構成を有する。

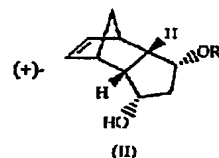
(1)式(I)

【化3】



で表される(±)-3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエンを、塩基の存在下、リパーゼを用いた脂肪酸ビニルとのエステル交換反応に付すことを特徴とする、式(II)

【化4】



(式中、Rは水素、または炭素数1~20のアシル基を表す。)で表される光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体を得る製造法。

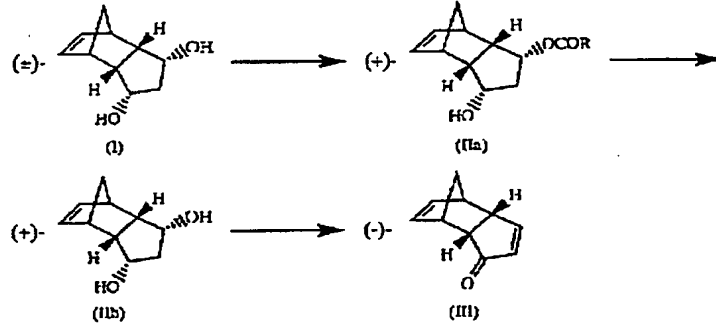
(2)リパーゼがシュウドモナス属由来のものである前記(1)に記載の製造法。

(3)リパーゼがトヨチーム・LIP(東洋紡製)である前記(1)に記載の製造法。

(4)塩基がトリエチルアミンである前記(1)に記載の製造法。

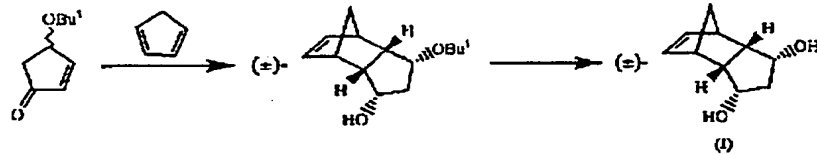
【0005】次に、本発明について詳細に述べる。本発明の光学活性3,5-ジヒドロキシ-4,5-ジヒドロ

ジシクロペンタジエン誘導体は、以下の工程に従って製造することができる。



【0007】本発明に用いられる式 (I) で表される化合物は、以下のスキームに従って容易に合成することができる。

【0008】
【化6】



【0009】式 (IIa) で表される化合物は、式 (I) で表される化合物を、塩基の存在下、リパーゼを用いて脂肪酸ビニルとエステル交換反応することにより合成することができる。リパーゼとしては、次の表1に示した市販のリパーゼを用いることができる。

【0010】

【表1】

| 商品名 | 起源 | 販売・製造会社 |
|--------------|-----------------|-----------|
| 9A'-ε' PS | シュート・モス フォルマセス | 天野製薬 |
| 9A'-ε' CBS | シュート・モス sp. | 天野製薬 |
| 9A'-ε' AP | アス・パ・ス ニー | 天野製薬 |
| 9A'-ε' M | ムコル ジョウ・アキス | 天野製薬 |
| 9A'-ε' CE | ヒュミコラ ラキ・ナ | 天野製薬 |
| 9A'-ε' F-AP | リッ・ブ・ス ジョウ・アキス | 天野製薬 |
| トコ-ALIP | シュート・モス sp. | 東洋紡 |
| 9A'-ε' II | ホー・ジ・ン・クレーアス | シグマ |
| 9A'-ε' VII | カンジダ シリント・ラヒ | シグマ |
| エステル・ε' | ア・ク・肝臓 | シグマ |
| 9A'-ε' | クロモバクテリウム ヒ・スロム | 旭化成 |
| 9A'-ε' IA | ムコル ミエイ | ノボ・ノル・イスク |
| 9A'-ε' IA435 | カンジダ アノクティカ | ノボ・ノル・イスク |
| 9A'-ε' | リッ・ブ・ス ニー | 長瀬産業 |

【0011】これらの他にエステル交換能を有するリパーゼを産生する微生物であれば、その種類を問わずにそのリパーゼを使用することができる。かかる微生物の例として、シュウドモナス (Pseudomonas) 属、クロモバクテリウム (Chromobacterium) 属、アルスロバクター (Arthrobacter) 属、アクロモバクター (Acromobacte

r) 属、アルカリゲネス (Alcaligenes) 属、アスペルギルス (Aspergillus) 属、カンジダ (Candida) 属、ムコル (Mucor) 属、リゾプス (Rhizopus) 属、等に属するものが挙げられる。これらの中で特に好ましいのは、シュウドモナス属由来のものであるが、最も好ましいのはトヨチーム・LIP (東洋紡製) である。

【0012】脂肪酸ビニルとしては、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、カブロン酸ビニル、ラウリン酸ビニル等が挙げられる。脂肪酸ビニルは基質に対して0.1～50当量用いることができるが、最も好ましくは1～20当量である。

【0013】本反応を円滑に進行させるためには、塩基の添加が不可欠である。反応に用いられる塩基として最も好ましいのはトリエチルアミンであるが、これ以外にもピリジン等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等、リパーゼ活性を阻害しない塩基であれば広く用いることができる。塩基は基質に対して0.1～50当量用いることができるが、特に好ましくは1～20当量である。

【0014】反応溶媒としては、ヘプタン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が代表的なものであるが、リパーゼ活性を阻害しない有機溶媒であれば広く用いることができる。反応温度は10～110℃が適当であり、特に好ましくは20～50℃である。反応時間は0.5～100時間であり、好ましくは

1〜50時間である。

【0015】また、式(IIa)で表される化合物は、既知の方法による塩基性条件下の加水分解もしくは加アルコール分解により、式(IIb)で表される化合物に容易に導くことができる。加水分解に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。加アルコール分解の代表的な方法としては、例えば、炭酸カリウム-メタノール等の方法が挙げられる。以上の操作により、光学純度の高い光学活性3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体を効率的に製造することができる。式(IIb)で表される化合物は、ビリジニウムクロクロメート等の酸化剤を用いて酸化した後、塩基処理することにより、光学活性3-オキソジシクロペンタジエン(III)に容易に導かれる。

【0016】

【発明の効果】本発明の製造法を用いることにより、光学活性3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体が効率的に製造できる。光学活性3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン誘導体は、種々の生理活性物質等の合成中間体として有用な化合物である。

【0017】

【実施例】以下、実施例、比較例及び参考例により本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらの例によって制限されるものではない。

参考例1: (±)-エンド-3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンの合成

工程1

(±)-3-オキソ-5-tert-ブトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンの合成

(±)-4-tert-ブトキシシクロペンテン-2-エノン(536mg, 3.5mmol)を無水ベンゼン(30ml)に溶解し、塩化亜鉛(570mg, 4.2mmol)を加えて、アルゴン気流下室温で30分間撹拌した。次いでシクロペンタジエン(0.84ml, 10.4mmol)を滴下し、同温度で3時間撹拌した。反応液に氷冷下、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、混合物をセライトで濾過した。セライト層を酢酸エチルで洗浄し、有機相を分取した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/98(v/v))を用いて精製し、無色固形の(±)-エンド-3-オキソ-5-tert-ブトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(703mg, 92%)と無色油状の(±)-エキソ-3-オキソ-5-tert-ブトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(48mg, 6%)を得た。

【0018】工程2

(±)-3-オキソ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジヒド

ロジシクロペンタジエンの合成

(±)-エンド-3-オキソ-5-tert-ブトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(375mg, 1.7mmol)を無水塩化メチレン(7ml)に溶解し、四塩化チタン(0.23ml, 2.0mmol)を加えて、アルゴン気流下0℃にて5分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、混合物をセライトで濾過した。セライト層を塩化メチレンで洗浄し、有機相を分取した。水相を塩化メチレンで抽出し、有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9→1/4(v/v))を用いて精製し、無色固形の(±)-3-オキソジシクロペンタジエン(46mg, 19%)と(±)-エンド-3-オキソ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(225mg, 80%)を得た。

【0019】工程3

(±)-エンド-3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンの合成

(±)-エンド-3-オキソ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(376mg, 2.3mmol)をメタノール(12ml)に溶解し、撹拌下0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(58mg, 1.5mmol)を少量ずつ加えた。同温度で15分間撹拌した後、メタノールを減圧濃縮した。残さに水を加え、10%メタノール-酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9(v/v))を用いて精製し、無色固形の(±)-3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(314mg, 83%)を得た。

mp: 152-155℃

IR (Nujol): 3316 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.31 (d, J=8.1Hz), 1.44 (dt, J=8.1, 1.5Hz), 1.79 (dt, J=12.0, 10.0Hz), 2.02 (dt, J=12.0, 7.3Hz), 2.20 (brs), 2.85 (m), 2.97 (brs), 4.22 (m), 6.23 (t, J=1.5Hz)

MS (m/z): 166 (M⁺), 148, 130, 83, 66

【0020】実施例1

(+)-エンド-3, 5-ヒドロキシ-5-アセトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンの合成

(±)-エンド-3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(65mg, 0.4mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.2ml)、酢酸ビニル(0.22m

1, 2. 4mmol)、トヨチーム・LIP(東洋紡、65mg)を順次加えて、室温下で2. 5時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、セライト層をエーテルで洗浄した。有機相を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/3(v/v))を用いて精製し、(+)-エンド-3-ヒドロキシ-5-アセトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(82mg, 100%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} +90.8^\circ$ (c 0.99, CHCl_3)

IR(neat): 3500, 1731 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28(d, J=8.0Hz), 1.41(dt, J=8.0, 2.0Hz), 1.83(dt, J=12.0, 10.6Hz), 2.07(s), 2.13(dt, J=12.0, 8.0Hz), 2.83(brs), 2.88(m), 2.99(brs), 3.04(m), 4.27(m), 4.97(dt, J=10.6, 8.4Hz), 6.14(dd, J=5.5, 2.9Hz), 6.23(dd, J=5.5, 2.9Hz)

MS(m/z): 208(M^+), 148, 125, 83, 66

(+)-エンド-3-ヒドロキシ-5-アセトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンを参考例2に示すように(-)-3-オキソジシクロペンタジエンに誘導した後、光学純度を光学異性体分離カラム(CHIRALCEL OB、イソプロパノール/ヘキサン=1/9)を用いたHPLCにより測定したところ、99% ee以上であることが判明した。

【0021】比較例1: (+)-3-エンド-3-ヒドロキシ-5-アセトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエンの合成

(±)-エンド-3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(65mg, 0.4mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、酢酸ビニル(0.22ml, 2.4mmol)、トヨチーム・LIP(東洋紡、65mg)を順次加えて室温下で10日間撹拌した。実施例1と同様に後処理し、(+)-エンド-3-ヒドロキシ-5-アセトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(75mg, 92%)を得た。また、原料である(±)-エンド-3, 5-ジヒドロキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(5

g, 8%)が回収された。比較例1に示されるように、エステル交換反応の際に塩基が存在しないと、反応の進行は非常に緩慢である。これに対して、実施例1に示されるように、塩基を添加した場合には反応は迅速に進行するようになる。これらの結果から、本発明のエステル交換反応を円滑に進行させるためには、塩基の存在が不可欠であることは明らかである。

【0022】参考例2: (-)-3-オキソジシクロペンタジエンの合成

実施例1で得た(+)-エンド-3-ヒドロキシ-5-アセトキシ-4, 5-ジヒドロジシクロペンタジエン(82mg, 0.4mmol)を無水塩化メチレン(2ml)に溶解し、アルゴン気流下、室温にてピリジニウムクロクロメート(125mg, 0.57mmol)を少量ずつ加えた。同温度で1.5時間撹拌した後、無水塩化メチレン(5ml)を加えて希釈した。反応混合物をシリカゲルで濾過し、シリカゲル層をエーテルで洗浄した。有機相を減圧濃縮し、粗製のアセテート(60mg)を得た。このものを無水塩化メチレン(0.2ml)に溶解し、トリエチルアミン(45ml, 0.32mmol)を加えてアルゴン気流下、室温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9(v/v))を用いて精製し、無色固形の(-)-3-オキソジシクロペンタジエン(38mg, 67%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} -135.7^\circ$ (c 0.734, MeOH)

IR(Nujol): 1713 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.62(d, J=8.4Hz), 1.72(dt, J=8.4, 1.6Hz), 2.80(t, J=5.1Hz), 2.97(brs), 3.22(brs), 3.42(m), 5.78(dd, J=5.6, 3.0Hz), 5.94(d, J=5.6, 2.7Hz), 5.96(dd, J=5.8, 1.6Hz), 7.39(dd, J=5.8, 2.5Hz) このものの光学純度を光学異性体分離カラム(CHIRALCEL OB、イソプロパノール/ヘキサン=1/9)を用いたHPLCにより測定したところ、99% ee以上であった。